

Érvényesség: **szabadalmi irattal és nem a mai**

Bejelentés ügyszáma: **P9200850**

Bejelentés napja: 19920313

Közzétételi szám: 60430

Adatközlés napja: 19920528

Lajstromszám: **208398**

Közzététel napja: 19920928

Elsőbbségi adatok: **CH0781/92 - 19910314**

Megadás meghírdetése: 19931028

NSZO: **A61K-009/72**

Magyar cím:

Eljárás gyógyászati aerosolkészítmény előállítására

Angol cím:

PROCESS FOR PRODUCING PHARMACEUTICAL AEROSOL COMPOSITION

Bejelentő:

JAGO Pharma Ag., Muttensz, CH

Ciba-Geigy Ag., Bázél, CH

Feltaláló:

dr. Keller, Manfred, Bad Krozingen, CH

Herzog, Kurt, Bázél, CH

Képviselő:

S.B.G. & K. Budapesti Nemzetközi Szabadalmi Iroda, Budapest

Kivonat:

A találmány tárgya eljárás gyógyászati aerosolkészítmény előállítására, melynek során nyomásálló edénybe gyógyászati hatóanyagot vagy hatóanyag-kombinációt és tetszőleges sorrendben egy nemionos tenzidet, adott esetben a gyógyászati aerosolkészítmények előállításánál szokásos segédanyag(ka)t és egy hajtógázt vagy hajtógázkeveréket - mely szubsztituátlan vagy részlegesen, illetve teljesen fluorozott szénhidrogénekből áll és gőznyomása 1 barnál nagyobb és 6 barnál kisebb - töltönek, ezután a keveréket homogenizálják, és a homogén keveréket aerosolkészítmények számára megfelelő adagolóba töltik.

A találmány értelmében úgy járnak el, hogy nem-ionos tenzidként az aerosolkészítmény össztömegére számítva 0,0001-5,0 tömeg% monoacetilezett vagy diacetilezett monoglicerid-tenzidet alkalmaznak.

A találmány szerinti eljárással a környezetet nem károsító klórmentes gyógyászati aerosolkészítmények állíthatók elő inhalációs vagy topikus adagolásra.

Igéypont:

1. Eljárás gyógyászati aerosolkészítmény előállítására, melynek során nyomásálló edénybe gyógyászati hatóanyagot vagy hatóanyag-kombinációt és tetszőleges sorrendben egy nemionos tenzidet, adott esetben a gyógyászati aerosolkészítmények előállításánál szokásos segédanyag(ka)t és egy hajtógázt vagy hajtógázkeveréket - mely szubsztituátlan vagy részlegesen, illetve teljesen fluorozott szénhidrogénekből áll és gőznyomása 1 barnál nagyobb és 6 barnál kisebb - töltünk, ezután a keveréket homogenizáljuk, és a homogén keveréket aerosolkészítmények számára megfelelő adagolóba töltjük, azzal jellemezve, hogy nemionos tenzidként az aerosolkészítmény össztömegére számítva 0,0001-5,0 tömeg% monoacetilezett vagy diacetilezett monoglicerid tenzidet alkalmazunk.

2. Az 1. igéypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy nemionos tenzidként monoacetilezett monogliceridet alkalmazunk.

3. Az 1. vagy 2. igéypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy hatóanyagként vagy hatóanyag-kombinációként formoterol-fumarátot, ipratropium-bromidot, salbutamol bázist, dinátrium-króm-glikátot, budesonidot, vagy ezek kombinációit alkalmazzuk.

4. Az 1. vagy 2. igéypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy hajtógázként vagy hajtógázkeverékként tetrafluor-etánt (134a) és/vagy heptafluor-propánt (227) tartalmazó aerosolkészítményt állítunk elő.

5. Az 1. vagy 2. igéypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy hajtógázként heptafluor-propánt (227) tartalmazó aerosolkészítményt állítunk elő.

(19) Országkód:

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

208 398 B

(21) A bejelentés száma: 850/92
(22) A bejelentés napja: 1992. 03. 13.
(30) Elsőbbségi adatok:
0781/92 1991. 03. 14. CH

(51) Int. Cl.⁵
A 61 K 9/72

(40) A közzététel napja: 1992. 09. 28.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1993. 10. 28. SZKV 93/10

(72) Feltalálók:

dr. Keller, Manfred, Bad Krozingen (CH)
Herzog, Kurt, Bazel (CH)

(73) Szabadalmasok:

CIBA-GEIGY Ag., Bazel (CH)
JAGO Pharma Ag., Muttensz (CH)

(74) Képviselő:

S.B.G. és K. Ügyvédi és Szabadalmi Iroda,
Budapest

(54)

Eljárás gyógyászati aerosolkészítmény előállítására

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás gyógyászati aerosolkészítmény előállítására, melynek során nyomásálló edénybe gyógyászati hatóanyagot vagy hatóanyag-kombinációt és tetszőleges sorrendben egy nemionos tenzidet, adott esetben a gyógyászati aerosolkészítmények előállításánál szokásos segédanyago(ka)t és egy hajtógázt vagy hajtógázkeveréket – mely szubsztituátlan vagy részlegesen, illetve teljesen fluorozott szénhidrogénekből áll és gőznyomása 1 barnál nagyobb és 6 barnál kisebb – töltenek, ezután a keveréket homo-

genizálják, és a homogén keveréket aerosolkészítmények számára megfelelő adagolóba töltik.

A találmány értelmében úgy járnak el, hogy nemionos tenzidként az aerosolkészítmény össztömegére számítva 0,0001–5,0 tömeg% monoacetilezett vagy diacetilezett monoglicerid tenzidet alkalmaznak.

A találmány szerinti eljárással a környezetet nem károsító klórmentes gyógyászati aerosolkészítmények állíthatók elő inhalációs vagy topikus adagolásra.

embereknél és állatoknál, különösen embereknél topikus adagolásra is alkalmas, és különböző megbetegedések, például asztma vagy allergiás rhinitis kezelésére használható.

Az aerosol fogalmát már az előzőekben definiáltuk. Az aerosol létrehozására alkalmazott nyomástartó edény a hatóanyagot vagy hatóanyag-kombinációt szilárd alakban szuszpenzióként vagy folyékony alakban emulzióként vagy oldatként tartalmazza, és az edényben egy komprimálással cseppfolyósított hajtógáznak vagy hajtógázkeveréknek is jelen kell lennie. A szakirodalomban előfordul, hogy a töltött és adagolószelappal ellátott nyomástartó edényeket „adagoló aerosol”-nak nevezik. Leírásunkban az adagoló aerosol elnevezés alatt a nyomástartó edénynek csak a töltete értendő.

A hajtógázt vagy hajtógázkeveréket úgy választjuk meg, hogy az körülbelül 20 °C hőmérsékleten folyékony halmazállapotú, és minimálisan körülbelül 1 bar-nál nagyobb és maximálisan körülbelül 6 bar túlnyomású legyen. Erre a célra olyan hajtógázok vagy hajtógázkeverékek megfelelőek, melyek az adagoló edényben annak teljes kiürüléséig állandó belső nyomást tartanak fenn, és az előzőekben említett környezeti problémák elkerülésére nem rendelkeznek lehasítható klóratomokkal.

Ilyen hajtógázok vagy hajtógázkeverékek önmagukban ismeretesek gyógyászati aerosolkészítmények előállítására; ilyenek például a helyettesítetlen telített szénhidrogének, így az n-propán, n-bután vagy az izobután vagy ezek keverékei, vagy részlegesen vagy teljesen fluorozott (perfluorozott) szénhidrogének.

A részlegesen fluorozott szénhidrogének olyan alifás szénhidrogénekből származnak, amelyek előnyösen 1–4 szénatomosak, például metán, etán, propán, n-bután vagy izobután, vagy olyan cikloalifás szénhidrogének származékai, amelyek előnyösen 3 vagy 4 szénatomot tartalmaznak, így ciklopropán vagy ciklobután; a fluorozott szénhidrogénekben legalább egy és előnyösen legalább két hidrogénatomot fluoratom helyettesít úgy, hogy a molekulában még legalább egy hidrogénatom, és ezáltal egy szénhidrogén kötés maradjon.

A teljesen fluorozott (perfluorozott) szénhidrogének az említett 1–4 szénatomos alifás szénhidrogénekből és az említett 3 vagy 4 szénatomos cikloalifás szénhidrogénekből vezethetők le úgy, hogy a hidrogénatomokat fluoratomokra cseréljük.

Megfelelő részlegesen vagy teljesen fluorozott szénhidrogének például az 1–4 fluoratomot tartalmazó metán-, az 1–6 fluoratomot tartalmazó etán-, az 1–8 fluoratomot tartalmazó propán-, az 1–10 fluoratomot tartalmazó n-bután-, az 1–6 fluoratomot tartalmazó ciklopropán- és az 1–8 fluoratomot tartalmazó ciklobután-származékok. Ezekben a részlegesen vagy teljesen fluorozott szénhidrogénekben a hidrogénatom(ok) a szénhidrogénváz különböző helyzeteiben található(k). Részlegesen fluorozott szénhidrogéneknek a következő izomériák fordulhatnak elő:

Amennyiben csak egy hidrogénatom van a molekulában, ez a propán- és bután-származékokban végállású

lehet vagy a szénlánc egy közbelső tagjához kapcsolódhat.

Az etán-, propán-, n-bután-, ciklopropán- és ciklobután-származékokban, valamint a még több szénatomot tartalmazó szénhidrogénekben, amelyekben egy-nél több hidrogénatom van, további izomériák is lehetségesek. A hidrogénatomok egy része vagy mindegyikük lehet végállású, és egy részük vagy mindegyikük elhelyezkedhet a szénlánc egy közbelső tagján vagy különböző közbelső tagjain. Lehetségesek „kevert” izomériák is, így az alifás származékokban a hidrogénatomok eloszlása különböző lehet a végállású szénatomon és a szénlánc közbelső egy vagy több szénatomja között, vagy cikloalifás származékok esetén ugyanannál vagy különböző gyűrűszénatomoknál található.

A szokásos nomenklatúra rövidítése és az említett részlegesen fluorozott szénhidrogének, valamint a következőkben említett teljesen fluorozott szénhidrogének megkülönböztetése céljából azok a kódok ismertek és szokásosak, melyeket a Pharmazeutische Technologie [H. Sucker, P. Fuchs, P. Speiser (kiadók), Thieme Verlag, D-7000 Stuttgart 1978] 735. oldalán írnak le és a FCKW-nél szintén alkalmazhatók. Az említett számos izomer esetre kiegészítő jelölésként szokásosan az a, b... stb. betűket használjuk.

Részlegesen fluorozott szénhidrogénekként a tetrafluor-etán (134 és 134a), trifluor-etán (143a), difluor-etán (152 és 152a) és a heptafluor-propán (227) előnyös.

A monoacetilezett vagy diacetilezett monogliceridek csoportjához tartozó nemionos tenzid egy monoglicerid (egy telített vagy telítetlen zsírsavval észterezett glicerinnel), mely a zsírsav acilcsoportja mellett még előnyösen egy vagy akár két acetilcsoportot is tartalmazhat. Az acilcsoport előnyösen egy olyan telítetlen zsírsavból vezethető le, mely tíznél több, de páros számú szénatomot tartalmaz. Egy olyan monoglicerid előnyös, mely monoacetilezett vagy diacetilezett monogliceridek keverékéből a szokásos elválasztási módszerek segítségével, például frakcionált desztillálással nyerhető.

Az acetilezett monoglicerid egy telített zsírsav acilcsoportjaként például egy 10–20 szénatomos, ezen belül páros számú szénatomot tartalmazó alkanoilcsoportot, például n-dodekanoil-, n-tetradekanoil-, n-hexadekanoil-, n-oktadekanoil- vagy n-ikozanoilcsoportot tartalmaz.

Az acetilezett monoglicerid egy telítetlen zsírsav acilcsoportjaként előnyösen egy 10–20 szénatomos, ezen belül páros számú szénatomot tartalmazó alkenoilcsoportot, például 9-cisz-dodecenoil-, -tetradecenoil- vagy -hexadecenoilcsoportot, 6-cisz- vagy 6-transz-oktadecenoilcsoportot, 9-cisz- vagy 9-transz-oktadecenoil- vagy 11-cisz-oktadecenoilcsoportot tartalmaz.

Különösen előnyösek az olyan folyékony acetilezett monogliceridek, melyek a kereskedelemben MYVACET (Eastman) védjeggyel kaphatók és a közegészségügyi hatóságok (például az FDA az Amerikai Egyesült Államokban) által engedélyezettek feldolgozott élelmiszerek adalékanyagaiként. A MYVACET-

lauril-polioxi-etilén-észterek, melyek a kereskedelem-
ben BRIJ vagy GENAPOL védjeggyel kaphatók, pél-
dával a BRIJ 92, 72, 30 vagy a GENAPOL 0-020,
valamint a tömb-kopolimerek, melyek a kereske-
delemben SYNPERONIC védjeggyel kaphatók.

További segédanyagok például gyógyászatilag el-
fogadható olajok, például növényi eredetű olajok, így a
kukorica-, olíva-, gyapotmag-, repce- vagy napraforgó-
olaj, foszfolipidek, például a szintetikus lecitin vagy a
természetes lecitinszármazékok, melyek a kereskede-
lemben EPIKURON védjeggyel kaphatók, továbbá a
dietilenglikol-oleát, tetrahidrofurfuril-oleát, etil-oleát,
izopropil-mirisztát, gliceril-trioleát, gliceril-monolau-
rát, -oleát vagy -ricinoleát, cetil-alkohol, polietilén-
glikol 400, poliol-zsír-sav-észter vagy cetil-piridinium-
klorid. Segédanyagokként ezenkívül ízesítőanyagokat,
például szacharint, aszpartámot, valamint aromaanya-
gokat, például dentomintot adagolhatunk.

Az említett segédanyagokat a gyógyászati készí-
tményekhez azok össztömegére számítva körülbelül
0,0001–10 tömeg%, előnyösen körülbelül 0,001–1 tö-
meg% mennyiségben adagolhatjuk.

A találmány szerinti eljárás egy előnyös megvalósí-
tási módja esetén a következő összetételű gyógyászati
aerosolkészítményt állítjuk elő:

– a hajtógáz vagy hajtógázkeverék a következők
közül kerül ki: propán, n-bután, izobután, di-, tri- vagy
tetrafluor-etán (134a) és heptafluor-propán (227),

– a nemionos tenzid egy monoacetilezett monogli-
cerid, a gyógyászati aerosolkészítmény teljes tömegére
számítva 0,0001–5,0 tömeg% mennyiségben,

– a gyógyászati hatóanyag vagy hatóanyag-kombi-
náció a következők közül kerül ki: antiallergetikumok,
például dinátrium-króm-glikát vagy nedocromil, béta-
szimpatomimetikumok, például salbutamol, salmeterol
vagy formoterol, anticholinergikumok, például oxitro-
pium- vagy ipratropium-bromid, és kortikoidok, például
budesonid, flunisolid, beclometason vagy triamcino-
lon, és adott esetben

– d) a gyógyászati aerosolkészítmények előállí-
tásánál szokásos segédanyag(ka)t tartalmaz.

A találmány szerinti eljárás egy további előnyös
megvalósítási módja esetén a következő összetételű
gyógyászati aerosolkészítményt állítjuk elő:

– a hajtógáz vagy hajtógázkeverék a következők
közül kerül ki: propán, n-bután, izobután, tetrafluor-
etán (134a) és heptafluor-propán (227),

– a nemionos tenzid egy monoacetilezett monogli-
cerid, a gyógyászati aerosolkészítmény teljes tömegére
számítva 0,0001–5,0 tömeg% mennyiségben,

– a gyógyászati hatóanyag vagy hatóanyag-kombi-
náció a következők közül kerül ki: dinátrium-króm-gli-
kát, salbutamol, salmeterol, formoterol, oxitropiumbro-
mid, ipratropiumbromid, budesonid, flunisolid, beclo-
metason és triamcinolon, és adott esetben

– d) a gyógyászati aerosolkészítmények előállí-
tásánál szokásos segédanyag(ka)t tartalmaz.

A találmány szerinti eljárás egy különösen előnyös
megvalósítási módja esetén a következő összetételű
gyógyászati aerosolkészítményt állítjuk elő:

– a hajtógáz heptafluor-propán (227),

– a nemionos tenzid egy monoacetilezett monogli-
cerid, a gyógyászati aerosolkészítmény teljes tömegére
számítva 0,0001–5,0 tömeg% mennyiségben,

– a gyógyászati hatóanyag vagy hatóanyag-kombi-
náció a következők közül kerül ki: dinátrium-króm-gli-
kát, salbutamol, salmeterol, formoterol, oxitropiumbro-
mid, ipratropiumbromid, budesonid, flunisolid, beclo-
metason és triamcinolon, és adott esetben

– d) a gyógyászati aerosolkészítmények előállí-
tásánál szokásos segédanyag(ka)t tartalmaz.

Amennyiben a hatóanyag vagy hatóanyagok szilárd,
például kristályos alakúak, ezeket aprítani, elő-
nyösen mikronizálni kell. Az átlagos részecskénagyság
felső határa topikus adagolás esetén átlagosan
100 mikrométernél kisebb részecskeátmérő, inhalációs
készítményeknél a légzőszervekbe juttatás céljából
10 mikrométernél kisebb átlagos részecskeátmérő. In-
halációs készítményeknél körülbelül 0,1–5 mikrométer
részecskénagyság előnyös. Ezt a részecskénagyságot a
szokásos aprítási eljárások segítségével, például légsu-
gármalomban őrölve érhetjük el.

Az előállítás során előnyösen úgy járunk el, hogy
egy nyomástartó edény nyitott feltétjébe, mely keverő
és homogenizáló berendezéssel van ellátva, bemérjük a
hatóanyagot vagy a hatóanyag-kombinációt, és a for-
málási előírás szerint a mindenkor megfelelő sorrend-
ben betöltjük a nemionos tenzidet, és adott esetben a
szokásos segédanyagokat, például az etanolt. A nyo-
mástartó edényt ezután lezárjuk és belevezetjük a haj-
tógázt vagy hajtógázkeveréket. A hatóanyagot a hajtó-
gáz-segédanyag keverékben a szokásos módszerekkel,
például keveréssel, rázással vagy ultrahangos kezelé-
ssel homogenizáljuk. Az ismert töltési eljárásokkal a
nyomástartó edény tartalmát a szelepen át adagoló tar-
tályba, például egy nyomástartó horganyzott vagy alu-
miniumból készült tartóba töltjük, melyet a köznyelv-
ben általában szórópalackként vagy spray-ként említe-
nek, és amely szokásos módon adagolószeleppel van
ellátva. Ezen a nyomásálló szelepen keresztül inhaláci-
ós adagoláskor körülbelül 25–100 mikroliter aerosol
távozik.

A találmány szerint előállított gyógyászati aerosol-
készítmények felhasználása olyan terápiás eljárások-
ban történik, amelyekben azok hatóanyag-tartalmuk
alapján az indikációt figyelembe véve alkalmazhatók.
Elsősorban a légutak allergiás megbetegedéseinek, pél-
dával az asztmának vagy az allergiás rhinitisnek (széna-
nátha) inhalációs kezelésére alkalmazhatók, ha az aro-
solkészítmény hatóanyaga formoterol, dinátrium-
króm-glikát vagy salbutamol. Embereknél a kezelést
előnyösen orális vagy nazális inhalációval végezhet-
jük.

A következő példák közelebből mutatják be a ta-
lálmányt:

Egy nyomástartó edényre szerelt, előre kiszárított
feltétbe 6 mikrométernél kisebb részecskeméretűre
mikronizált hatóanyagot mérünk be az előírás szerint,
majd hozzáadjuk a hajtógázt vagy hajtógázkeveréket,
adott esetben segédanyagként etanolt, ezenkívül a

A fenti példák alapján könnyen újradiszpergálható szuszpenziós aeroszolokat állíthatunk elő. A jobb homogenizálás elérése és az adszorpció elkerülésére a készítményhez előnyösen etanolt adunk 0,5–20%, különösen előnyösen 0,5–12% mennyiségben.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás gyógyászati aerosolkészítmény előállítására, melynek során nyomásálló edénybe gyógyászati hatóanyagot vagy hatóanyag-kombinációt és tetszőleges sorrendben egy nemionos tenzidet, adott esetben a gyógyászati aerosolkészítmények előállításánál szokásos segédanyago(ka)t és egy hajtógázt vagy hajtógázkeveréket – mely szubsztituátlan vagy részlegesen, illetve teljesen fluorozott szénhidrogénekből áll és gőznyomása 1 barnál nagyobb és 6 barnál kisebb – töltünk, ezután a keveréket homogenizáljuk, és a homogén keveréket aerosolkészítmények számára megfelelő

adagolóba töltjük, *azzal jellemezve*, hogy nemionos tenzidként az aerosolkészítmény össztömegére számítva 0,0001–5,0 tömeg% monoacetilezett vagy diacetilezett monoglicerid tenzidet alkalmazunk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy nemionos tenzidként monoacetilezett monogliceridet alkalmazunk.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy hatóanyagként vagy hatóanyag-kombinációként formoterol-fumarátot, ipratropium-bromidot, salbutamol bázist, dinátrium-króm-glikátot, budesonidot, vagy ezek kombinációit alkalmazzuk.

4. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy hajtógázként vagy hajtógázkeverékként tetrafluor-etánt (134a) és/vagy heptafluor-propánt (227) tartalmazó aerosolkészítményt állítunk elő.

5. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy hajtógázként heptafluor-propánt (227) tartalmazó aerosolkészítményt állítunk elő.